



TITLE:

Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nakatsuka, Yoshinari

CITATION:

Nakatsuka, Yoshinari. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-11-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21413>

RIGHT:

Final publication is available at
<https://www.nature.com/articles/s41385-018-0024-5>

京都大学	博士（医 学）	氏 名	中 塚 賀 也
論文題目	Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia (肺における Regnase-1 は上皮細胞と獲得免疫細胞との相互作用を制御することにより呼吸器細菌感染防御に寄与する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】肺の感染防御機構は T 細胞や好中球、上皮細胞など多様な細胞群から構成されるが、それらの協調的な働きがいかに調節されているかは不明な点が多い。Regnase-1 (Reg1)は定常状態では炎症性サイトカインなどの mRNA を分解して過剰な炎症を抑制する RNase である。一方で、Reg1 は TLR 等の刺激で分解され、標的遺伝子の発現を亢進させることで炎症を惹起するが、肺での細菌感染の際 Regnase-1 がどのような機能を有するかについては報告がない。</p> <p>【目的】下気道細菌感染時における Reg1 の働きを明らかにする。</p> <p>【方法】Reg1 コンディショナルノックアウトマウスを用いて、緑膿菌を経気道的に感染させることなどにより生体内での Reg1 の機能を検討した。ほか、種々の in vitro の実験系により細胞内での Reg1 の機能について検証した。</p> <p>【結果】緑膿菌の気管内投与により、数日にわたって肺全体で Reg1 タンパク量の低下が誘導された。従来知られている血球系細胞に加え、気道上皮細胞で Reg1 の発現を認めたことから、特に気道上皮細胞に着目し、気道上皮細胞特異的に Reg1 を欠損するマウス(AEC-Reg1-cKO マウス)を作成した。AEC-Reg1-cKO マウスでは肺内の好中球増多を認めたほか、緑膿菌を気管内投与した際、コントロールマウスに比して緑膿菌特異的 IgA の気道内分泌が亢進し、緑膿菌再感染に対し強い抵抗性を示した。マウス気道上皮細胞を用いた transcriptome 解析の結果、Reg1 欠損マウス由来の気道上皮では各種内因性抗菌因子、形質細胞の遊走に寄与するケモカイン、気道上皮における IgA 分泌(transcytosis)の制御因子、好中球遊走及び Th17 の遊走をもたらすケモカインの発現量亢進を認めた。さらに Luciferase reporter assay や RNA 免疫沈降などによる検討の結果、Reg1 がこれらの mRNA を直接的に分解することが明らかとなった。Reg1 欠損気道上皮での発現亢進遺伝子と、既報での Reg1 欠損ヘルパーT 細胞における発現亢進遺伝子を比較したところ、重複する遺伝子は少なかったが、各々で enrich している Gene Ontology(GO)を比較した結果、多くの GO に重複が認められ、特に粘膜免疫や感染防御に関連する GO の enrich を認めた。また、AEC-Reg1-cKO マウスでは緑膿菌刺激の際、コントロールに比して肺での Th17 数増多を認める一方、T 細胞特異的 Regnase-1 欠損マウス(T-Reg1-cKO マウス)の肺では気道上皮細胞特異的な遺伝子発現の亢進を認めた。さらに致死的な放射線照射を行った AEC-Reg1-cKO マウスないしコントロールマウスに T-Reg1-cKO マウス由来骨髓を移入したところ、前者で肺の形質細胞数に有意な増多を認めた。以上の結果から、上皮細胞と T 細胞での Regnase-1 が、異なった標的遺伝子発現を制御しつつ、両細胞の相互作用を促進することにより相乗的に感染防御機能の活性化をもたらす可能性が示唆された。</p> <p>【結論】呼吸器細菌感染の際、Regnase-1 が血球細胞と上皮細胞の間の相互作用を制御し、感染防御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。</p>			

（論文審査の結果の要旨）	
肺の感染防御には、T 細胞や好中球などの血球細胞と、上皮細胞などの非血球細胞が協調的に働くことが重要である。申請者は、炎症性サイトカインなどの mRNA を分解することにより炎症を抑制する RNase の一種である Regnase-1 (Reg1)に着目し、同分子が肺での細菌感染の際に果たす役割について検討した。	
まず、緑膿菌の気管内投与により、肺内での Reg1 タンパク質が数日にわたり減少した。また、気道上皮特異的な Reg1 欠損マウスを作成した結果、このマウスは肺内の好中球数増多や気道内 IgA 分泌の亢進を呈し、緑膿菌の経気道感染に対し抵抗性を示すことが見出された。Transcriptome 解析の結果、Reg1 欠損マウス由来の気道上皮では、各種内因性抗菌因子や IgA 分泌制御因子、好中球や形質細胞、Th17 の遊走をもたらすケモカインの発現量が亢進していた。さらに、Reg1 欠損気道上皮と Reg1 欠損ヘルパーT 細胞における発現亢進遺伝子の Gene Ontology(GO)を比較した結果、特に粘膜免疫や感染防御に関連する GO が共通して enrich していることが明らかとなり、Reg1 が両細胞の相互作用を促進することで、感染防御能の活性化をもたらす可能性が示唆された。	
以上の研究は、獲得免疫細胞と気道上皮細胞の相互作用による感染防御機構の解明に貢献し、呼吸器細菌感染症の病態理解に寄与するところが多い。	
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。	
なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 9 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。	
要旨公開可能日： 平成 年 月 日 以降	